



(19) **SU** ⁽¹¹⁾ **1 459 215** ⁽¹³⁾ **A1**
(51) МПК⁶ **C 08 L 39/06, A 61 K 31/79**

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ ПО
ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ
СССР**

(21), (22) Заявка: 4189829/05, 30.12.1986

(46) Дата публикации: 20.11.1995

(56) Ссылки: Васильев А. Е. и Давыдов А. Б.
Макромолекулярные терапевтические системы.
Журнал всесоюзного химического общества им.
Д. И. Менделеева, 1985, т. XXX, N 4,
с.395-401. Патент США N 4466953, кл. 424/28,
1984.

(71) Заявитель:
Всесоюзный научно-исследовательский
институт биотехнологии,
Всесоюзный кардиологический научный центр
АМН СССР,
Производственно-экспериментальный завод
"Санитас"

(72) Изобретатель: Васильев А.Е.,
Платэ Н.А., Фальдштейн М.М., Шварц
И.Ш., Титов А.П., Максименко О.О., Тохмахи
В.Н., Малхазов Л.Б., Оганов Р.Г., Метелица
В.И., Пиотровский В.К., Дуденко
Г.Э., Макаускас И.И., Бертулис А.П.

**(54) СОСТАВ ПОЛИМЕРНОЙ ДИФфуЗИОННОЙ МАТРИЦЫ ДЛЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ**

(57)
Изобретение относится к составам
полимерной диффузионной матрицы для
трансдермального введения лекарственных
веществ. Изобретение обеспечивает
постоянство и увеличение скорости
поступления лекарственного вещества через
кожу до 70 мкг/ч·см² повышение длительности

действия матрицы до 7 сут и коэффициента
использования лекарственного вещества до
82% за счет состава матрицы, включающего
поливинилпирролидон с мол.м. 500 1500 тыс.
(53 63 мас.), пластификатор
полиэтиленгликоль с мол. м. 300 600 (24 35
мас.) и лекарственное вещество (1 23 мас.).
1 ил. 4 табл.

S U 1 4 5 9 2 1 5 A 1

S U 1 4 5 9 2 1 5 A 1



(19) **SU** ⁽¹¹⁾ **1 459 215** ⁽¹³⁾ **A1**
(51) Int. Cl.⁶ **C 08 L 39/06, A 61 K 31/79**

STATE COMMITTEE
FOR INVENTIONS AND DISCOVERIES

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 4189829/05, 30.12.1986

(46) Date of publication: 20.11.1995

(71) Applicant:

Vaseojuznyj nauchno-issledovatel'skij
institut biotekhnologii,
Vaseojuznyj kardiologicheskij nauchnyj
tsentr AMN SSSR,
Proizvodstvenno-eksperimental'nyj zavod
"Sanitas"

(72) Inventor: Vasil'ev A.E.,

Platah N.A., Fel'dshtajn M.M., Shvarts
I.Sh., Titov A.P., Maksimenko O.O., Tokhmakhohi
V.N., Malikhaev L.B., Oganov R.G., Metelitsa
V.I., Piotrovskij V.K., Dudenov G.Eh., Makauskas
I.I., Bertulis A.P.

(54) **COMPOSITION OF POLYMERIC DIFFUSION MATRIX FOR TRANSDERMAL ADMINISTRATION OF DRUGS**

(57) Abstract:

FIELD: pharmacy. SUBSTANCE: invention provides the constant and increase of drug rate absorption through the skin up to 70 mcg/hr x 70 mg/h.cm², increase of time duration of matrix up to 7 days and efficacy coefficient of drug up to 82% This effect is

caused by matrix composition consisting of polyvinylpyrrolidone (molecular mass is 500-1500) (53-63 wt-%), plasticizer polyethylene glycol with molecular mass 300-600 (24-35 wt-%) and drug (1-23 wt-%). EFFECT: enhanced quality of composition. 1 dwg, 4 tbl

SU 1 459 215 A1

SU 1 459 215 A1

Изобретение относится к химии высокомолекулярных соединений, а именно к получению биологически активных композиций на основе поли-N-винилпирролидона.

Изобретение может быть использовано в фармацевтической промышленности и сельском хозяйстве для получения лекарственных форм длительного действия с контролируемой скоростью подачи лекарственного вещества в организм человека или животного.

Целью изобретения является обеспечение постоянства и увеличение скорости поступления лекарственного вещества через кожу, повышение длительности действия матрицы и коэффициента использования лекарственного вещества.

Пример 1. Получение полимерной диффузионной матрицы.

10 г (5 мас.) анаприлина основания растворяют в 130 мл (50 мас.) этилового спирта, содержащего 29 мл (16 мас.) полиэтиленгликоля-400, затем добавляют 58 г (29 мас.) сухого поливинилпирролидона. Смесь перемешивают до полного растворения полимера и доводят вязкость до 400 П. Раствор деаэрируют и поливают на полиэтилентерефталатную металлизированную пленку-подложку.

Систему сушат при 50°C в течение 4 ч, после чего поверхность полученной матрицы ламинируют защитной антиадгезионной бумагой. Получают матрицу, содержащую 10% анаприлина, 58% поливинилпирролидона и 32% полиэтиленгликоля (пример 1, табл. 1).

Примеры 2-10. Получение полимерных диффузионных матриц и их свойства приведены в табл. 1 (примеры 1-5 предлагаемые, примеры 6-10 сравнительные, 11-12 известные).

Пример 13. Испытание "ин витро" диффузионной матрицы с анаприлином (пропанолом).

На адгезионный слой диффузионной матрицы круглой формы радиуса 1 см (площадь 3,14 см²), полученной по примеру 5, наклеивают образец эпидермиса трупной кожи человека (внешней поверхностью эпидермиса к диффузионной матрице). Ламинат диффузионной матрицы с эпидермисом кожи погружают в перемешиваемый на магнитной мешалке раствор Рингера. Через заданные промежутки времени из раствора отбирают пробы, в которых определяют содержание анаприлина с помощью спектрофлуорометрии, используя предварительно построенные калибровочные графики. Скорость высвобождения анаприлина из матрицы через кожу определяют как тангенс угла наклона стационарного участка прямой (количество высвобожденного анаприлина, мкг время, час).

Аналогичным образом проводят испытание диффузионной матрицы по примеру 12 (по прототипу), площадь 3,14 см². Матрица по прототипу не обладает адгезионными свойствами по отношению к коже, поэтому при погружении ее ламината с эпидермисом влажной кожи в раствор Рингера следят за соблюдением постоянства контакта матрицы с кожей. Результаты испытания матриц приведены в табл. 2.

На чертеже показана зависимость

количества вышедшего из матрицы анаприлина от времени в эксперименте "ин витро", где кривая 1 предлагаемая матрица, кривая 2 известная.

Из сравнения данных изучения скорости высвобождения анаприлина из предлагаемой матрицы и из известной (см. табл. 2 и чертеж) следует, что предлагаемая матрица обеспечивает существенно более высокую скорость подачи лекарственного вещества через кожу, а также обеспечивает высвобождение анаприлина по кинетике нулевого порядка (с постоянной скоростью), тогда как в прототипе скорость подачи лекарственного вещества непрерывно снижается, а количество высвободившегося из матрицы анаприлина изменяется в соответствии с законом $M \sim t^{1/2}$. Более высокая скорость высвобождения анаприлина из предлагаемой матрицы в сравнении с прототипом для подачи эффективной суточной дозы лекарственного вещества позволяет снизить площадь наклеиваемой матрицы, что делает ее применение более удобным. Падение скорости подачи анаприлина через кожу во времени у матрицы по прототипу позволяет использовать ее для трансдермального введения анаприлина только в течение суток с момента нанесения на кожу. Постоянство скорости подачи лекарственного вещества для предлагаемой матрицы обеспечивает возможность ее использования в течение длительного времени (до 7 сут), что повышает коэффициент использования включенного в матрицу лекарственного вещества в сравнении с прототипом.

Пример 14. Испытание "ин vivo" матрицы, содержащей апрессин (гидралазин).

Матрицу, приготовленную по примеру 4 (3,14 см²), наклеивают белым беспородным крысам на выстриженную поверхность тела в области спины. Контрольной группе животных вводят инъекцию апрессина в дозе 0,5 мг/кг. У крыс в обеих группах определяют систолическое артериальное давление в хвостовой артерии с помощью монотриггерного датчика. Инъекция снижает систолическое артериальное давление (САД) на 25-30% в течение 15 мин, через 60 мин давление практически возвращается к исходному уровню. После наклеивания матрицы с апрессинном систолическое артериальное давление в течение первого часа снижается на 10-20% максимальный эффект достигается через 2-4 ч (24%), к исходному уровню давления возвращается на пятые сутки (см. табл. 3).

Для определения апрессина в крови проводят эксперимент на мини-свиньях. Кожу брюшной части тела лабораторной свиньи протирают ватным тампоном, смоченным водой, и прикладывают к ней диффузионную матрицу. При этом установлено, что матрица полученная по предлагаемому изобретению (пример 4) немедленно прилипает, тогда как матрицу, полученную по прототипу, фиксировали на коже животного бинтом. Скорость высвобождения апрессина в кровь животного определяют газохроматографическим анализом по содержанию основания гидразинфталазина в образцах плазмы крови. Для этого через заданные промежутки времени из хвостовой вены животного отбирают пробы крови по 5

мл. Матрицу по прототипу наклеивают на свинью массой 23 кг, площадь матрицы 50 см² (2,2 см²/кг). Матрицу по изобретению наклеивают на свинью массой 34 кг, площадь матрицы 77 см² (2,2 см²/кг). Результаты определений представлены в табл. 4. Следует отметить, что содержание апресина в крови животного в ходе эксперимента в диффузионной матрице, полученной по прототипу, значительно колеблется, так как из-за отсутствия адгезионных свойств у этой матрицы площадь ее контакта с кожей меняется во времени в результате движений животных.

Из приведенных в табл. 4 данных видно, что в течение первого часа после нанесения матрицы на кожу содержание апресина в крови повышено (ударная доза), после чего оно снижается, достигая стационарного уровня, остающегося постоянным в течение последующих нескольких суток. Суточная терапевтическая доза апресина составляет 0,3 г. Диффузионная матрица, полученная по прототипу, позволяет на основании данных табл. 4 вводить в организм в течение суток около 0,175 мг апресина с 1 см² площади. Таким образом, для подачи терапевтической дозы апресина потребовалось бы фиксировать на коже матрицу площадью

около 1700 см². Диффузионная матрица, полученная по изобретению, обладает скоростью высвобождения, позволяющей за сутки подавать в организм около 1,77 мг апресина с 1 см² площади, и для подачи терапевтической дозы потребуется матрица площадью около 170 см². Это делает практическое использование данной матрицы существенно более удобным.

Формула изобретения:

10 СОСТАВ ПОЛИМЕРНОЙ
ДИФФУЗИОННОЙ МАТРИЦЫ ДЛЯ
ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ, включающий
15 связующее поливинилпирролидон,
пластификатор и лекарственное вещество,
отличающийся тем, что, с целью обеспечения
постоянства и увеличения скорости
20 поступления лекарственного вещества через
кожу, повышения длительности действия и
коэффициента использования лекарственного
вещества, он включает поливинилпирролидон
с мол. м. 500 1500 тыс. в качестве
пластификатора полиэтиленгликоль с мол. м.
300 600 при следующем соотношении
компонентов, мас.

25 Поливинилпирролидон 53 64
Полиэтиленгликоль 24 35
Лекарственное вещество 1 23

30

35

40

45

50

55

60

4

Таблица 1

Состав матрицы и свойства	Примеры											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Поливиниловый спирт с мол.м. 80-120 тыс., мас. %	-	-	-	-	-	-	-	36	-	-	10	11
Поливинилпирролидон с мол.м. 500-1500 тыс., мас. %	58	53	64	57	60	-	59	30	60	39	-	-
Поливинилпирролидон с мол.м. 40-60 тыс., мас. %	-	-	-	-	-	58	-	-	-	-	7	6
Глицерин, мас. %	-	-	-	-	-	-	-	-	30	-	46	43
Полиэтиленгликоль-400, мас. %	32	24	35	31	32	32	-	32	-	60	-	-
Полиэтиленгликоль-1000, мас. %	-	-	-	-	-	-	32	-	-	-	-	-
Вода, мас. %	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	35	35
Лекарственные вещества (ЛВ), мас. %:	10	-	-	-	8	10	-	-	10	1	-	6
анарприн	-	-	-	12	-	-	9	-	-	-	-	-
апрессин	-	23	-	-	-	-	-	2	-	-	2	-
нитроглицерин	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
нитросорбид	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Скорость поступления ЛВ из матрицы, мкг/ч · см ²	47	36	12	70	40	Матри- ца	Матри- ца	13-22	6	Матри- ца	20-35	6-12
Длительность действия, сут	4	6	4	5	7	-	-	1	-	-	1	1
Коэффициент использова- ния ЛВ, %	82	80	65	77	81	Жидкая	Хруп- кая	11	-	Жидкая	10	12
Адгезия к коже, г/см	76	85	72	51	81	-	-	0	17	-	0	0

1A 9126971 US

Таблица 2

Параметры	Значение показателей через интервалы (ч) измерения концентрации анаприлина													
	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	6	12	24	48	72
Количество анаприлина, вышедшего из матрицы через 1 см ² поверхности кожи, мкг/см ² (предлагаемый)	0	131	187	233	256	276	295	322	345	428	671	1163	2123	3083
Скорость мкг/час·см ²	-	262	112	93	46	40	38	54	46	41	40	41	40	40
Количество анаприлина, вышедшего из матрицы через 1 см ² поверхности кожи, мкг/см ² (прототип)	0	68	102	138	162	187	211	224	236	290	379	500	500	-
Скорость мкг/час·см ²	-	136	68	72	48	50	48	26	24	27	15	10	0	-

SU 1459215 A1

1A 9126971 SU 1459215 A1

Таблица 3

Номер животно- го	Фон- овый по- казатель, мм рт.ст.	САД в интервалах (мин) измерения										
		15	30	45	60	120	180	240	300	360	720	1440
1	110	-	-	-	100	90	80	85	-	90	90	85
2	100	-	-	-	100	-	80	80	-	-	80	85
3	115	-	-	-	110	80	80	80-	-	80	80	85
4	110	-	-	-	80	80	80	80	-	75	80	75
5	100	-	-	-	90	90	90	85	80	80	75	80
6	105	-	-	-	90	90	90	90	80	80	80	75
7	100	-	-	-	90	90	90	90	80	80	85	80
Средние сдвиги САД, % к исходному уровню		-	-	-	10,7	18,0	21,2	20,3	-	23,6	22,9	23,6
Инъекция												
8	100	80	85	90	105	100	-	-	-	-	-	-
9	110	80	90	80	80	110	-	-	-	-	-	-
10	110	80	75	95	95	115	-	-	-	-	-	-
11	110	75	70	90	70	110	-	-	-	-	-	-
12	110	75	75	90	105	105	-	-	-	-	-	-
Средние сдвиги САД, % к исходному уровню		27,8	26,9	17,6	15,7	0	-	-	-	-	-	-

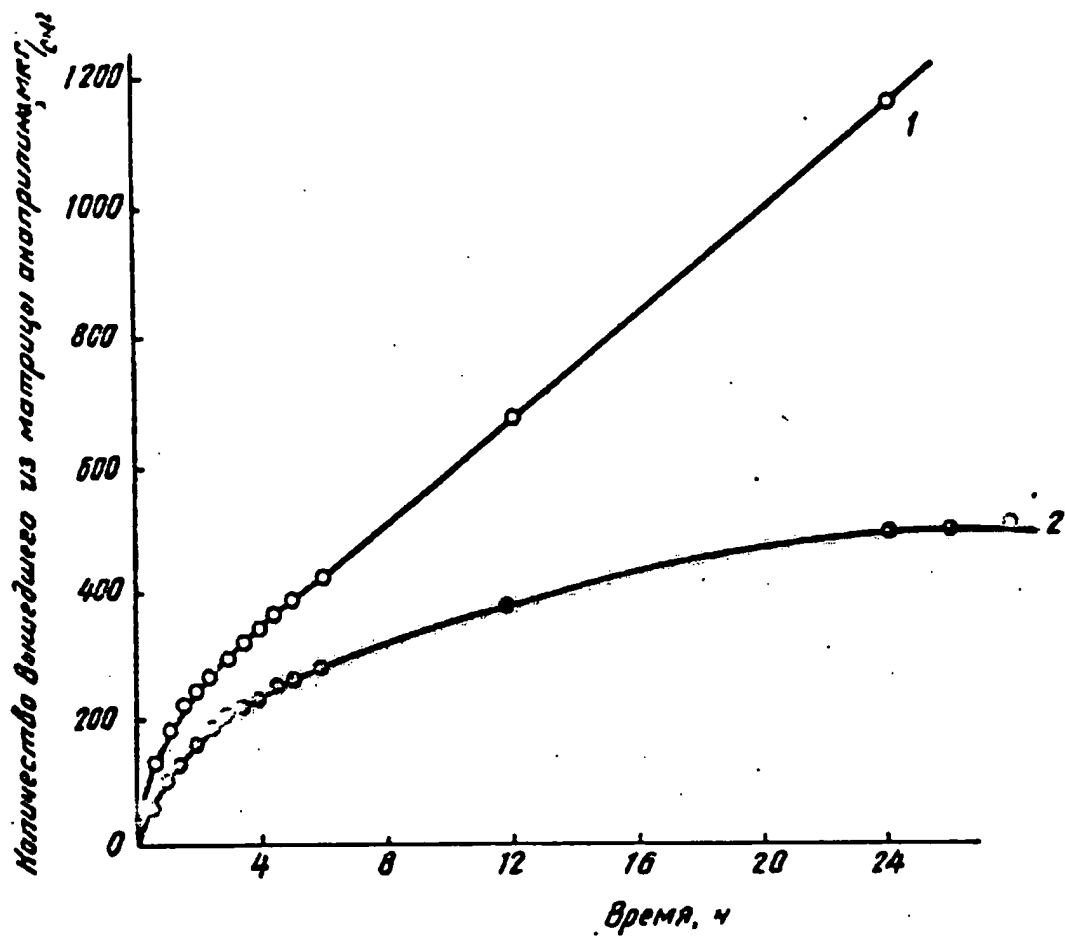
SU 1459215 A1

SU 1459215 A1

Таблица 4

Параметры	Значение параметров за время отбора проб, ч									Средняя стационарная скорость	Отклоне- ние ста- ционар- ной ско- рости, %
	0,5	0,6	1	2	3	6	12	24	48		
Содержание апрес- сина в крови, мкг/мл (предлагаемый)	20	10	3,5	3,9	3,8		4,0	3,9	4,1	-	-
Скорость высвобо- ждения апресина из матрицы, мкг/ч · см ²	375	187	65,6	73,0	71,3		75,0	73,0	76,9	73,8±2,1	2,9
Содержание апрес- сина в крови, мкг/мл (прототип)	1,3	-	1,2	0,7	Следы	0,9	0,5	0,4	Следы	-	-
Скорость высвобо- ждения апресина из матрицы, мкг/ч · см ²	22,8	-	21,0	12,3	0	15,8	8,8	7,0	0	7,3±6,4	87,7

SU 1459215 A1



SU 1459215 A1

SU 1459215 A1

RWS Group Ltd, of Europa House, Marsham Way, Gerrards Cross, Buckinghamshire, England, hereby declares that, to the best of its knowledge and belief, the following document, prepared by one of its translators competent in the art and conversant with the English and Russian languages, is a true and correct translation of the accompanying USSR Patent Application No. 1 459 215 filed on 30 December 1986.

Signed this 17th day of April 2007

C. E. SITCH

Acting Managing Director

For and on behalf of RWS Group Ltd

STATE COMMITTEE FOR INVENTIONS AND DISCOVERIES

(12) SPECIFICATION OF AN INVENTION FOR AN
INVENTOR'S CERTIFICATE OF THE USSR

(19) SU (11) 1 459 215 (13) A1

(51) IPC⁶ C 08 L 39/06, A 61 K 31/79

(21), (22) Application: 4189829/05, 30.12.1986

(46) Publication date: 20.11.1995

(56) Citations: Vasil'ev A.E. and Davydov A.B.
Macromolecular therapeutic systems. Zhurnal
vsesoyuznogo khimicheskogo obshchestva im.
D.I.Mendeleeva, 1985, 30, (4), 395-401. US Patent
No. 4466953, cl. 424/28, 1984.

(71) Applicant:

Vsesoyuznyy nauchno-issledovatel'skiy institut
biotekhnologii,

Vsesoyuznyy kardiologicheskoy nauchnyy tsentr AMN
SSSR,

Proizvodstvenno-eksperimental'nyy zavod "Sanitas"

(72) Inventor: Vasil'ev A.E., Plate N.A., Fal'dshteyn
M.M., Shvarts F.Sh., Titov A.P., Maksimenko O.O.,
Tokhmakhchi V.N., Malkhazov L.B., Oganov R.G.,
Metelitsa V.I., Piotrovskiy V.K., Dedenas G.E.,
Makauskas I.I., Bertulis A.P.

(54) COMPOSITION OF A POLYMERIC DIFFUSION MATRIX FOR
TRANSDERMAL ADMINISTRATION OF THERAPEUTIC SUBSTANCES

(57) The invention relates to compositions of a
polymeric diffusion matrix for the transdermal
administration of therapeutic substances. The
invention provides constancy of and increase to
 $70 \mu\text{g/h}\cdot\text{cm}^2$ in the rate of delivery of a therapeutic
substance through the skin, increase in the effective
period of a matrix to 7 days and a coefficient of
utilization of the therapeutic substance of up to 82%
by means of a matrix composition which includes
polyvinylpyrrolidone with a mol. wt. of 500 1500
thousand (53 63 by wt.), polyethyleneglycol with a mol.
wt. of 300 600 (24 35 by wt.) as plasticizer, and a
therapeutic substance (1 23 by wt.). 1 dwg., 4 tables.

The invention relates to the chemistry of high-molecular compounds, and specifically to the preparation of biologically active compositions based on poly-N-vinylpyrrolidone.

The invention can be utilized in the pharmaceutical industry and agriculture to prepare prolonged action therapeutic forms with a controllable rate of delivery of a therapeutic substance into the animal body.

The object of the invention is to provide controlled and increase in the rate of delivery of a therapeutic substance through the skin, and to increase the effective period of a matrix and the coefficient of utilization of the therapeutic substances.

Example 1. Preparation of a polymeric matrix.

10 g (5 by wt.) of anaprilin base are dissolved in 30 g (50 by wt.) of ethyl alcohol containing 29 ml (16 g) of polyethyleneglycol-400, then 58 g (29 by wt.) of polyvinylpyrrolidone are added. The mixture is stirred until the polymer is completely dissolved and the viscosity is adjusted to 400 P. The solution is degassed and poured onto a metallized polyethyleneterephthalate substrate film. The system is dried at 50°C for 4 h, after which the surface of the prepared matrix is laminated with protective anti-adhesive paper. A matrix is obtained which contains 10% of anaprilin, 58% of polyvinylpyrrolidone and 32% of polyethyleneglycol (Example 1, Table 1).

Examples 2 - 10. Preparation of the polymeric diffusion matrixes and their properties are shown in Table 1 (Examples 1-5 now claimed, Example 6-10 comparative, 11-12 known).

Example 13, "In vitro" testing of a diffusion matrix with anaprilin (propranolol).

A sample of human cadaver skin epidermis is adhered to the adhesive layer of a circular diffusion matrix with a radius of 1 cm (area 3.14 cm²), prepared in accordance with Example 5 (with the outer surface of

the epidermis facing the diffusion matrix). The laminate of diffusion matrix and skin epidermis is immersed in Ringer solution agitated with a magnetic stirrer. Samples of the solution are taken at predetermined time intervals, and the anaprilin content of these is determined by spectrofluorometry, using previously constructed calibration curves. The rate of release of anaprilin from the matrix is determined as the tangent of the slope of the stationary part of the graph (the amount of anaprilin released, μg per time in hours).

A diffusion matrix in accordance with Example 12 (according to the prototype) with an area of 3.14 cm^2 is tested in a similar manner. The matrix according to the prototype does not have adhesive properties in relation to skin, thus when immersing a laminate of this with moist skin epidermis in Ringer solution care is taken to maintain constant contact between matrix and skin. The results of testing the matrixes are presented in Table 2.

The drawing shows the amount of anaprilin delivered from the matrix as a function of time in the "in vitro" experiment, where curve 1 is the matrix now claimed, and curve 2 is the known matrix.

A comparison of the results of studying the rate of release of anaprilin from the matrix now claimed and from the known matrix (cf. Table 2 and the drawing) shows that the matrix now claimed has a substantially higher rate of delivery of therapeutic substance through skin, and also ensures the release of anaprilin with zero-order kinetics (at constant rate), while in the prototype the therapeutic substance delivery rate decreases continuously, and the amount of anaprilin released from the matrix varies in accordance with an $M \approx t^{1/2}$ law. The higher rate of release of anaprilin from the matrix now claimed compared to the prototype for delivery of an effective daily dose of therapeutic substance make it possible to reduce the area of the adhered matrix, which makes its use more convenient.

The fall over time in the rate of delivery of anaprilin through the skin with the matrix according to the prototype allows it to be used for the transdermal administration of anaprilin for only 24 hours from the time of application to the skin. The constancy of the delivery rate of therapeutic substance for the matrix now claimed makes it possible to use it over a prolonged period (up to 7 days), which increases the coefficient of utilization of the therapeutic substance included in the matrix as compared to the prototype.

E x a m p l e 1 4 . "In vivo" testing of a matrix containing apresin (hydralazine).

A matrix prepared in accordance with Example 4 (3.14 cm²) is adhered to the shaved body surface of white cross-bred rats in the region of the spine. A control group of animals is given an injection of apresin in a dose of 0.5 mg/kg. The systolic arterial pressure in the caudal artery is measured in the rats of both groups using a monometric sensor. The injection reduces the systolic arterial pressure (SAP) by 25-30% over 15 minutes, while after 60 minutes the pressure returns virtually to the initial level. After applying a matrix with apresin, the systolic arterial pressure falls by 10-20% over the first hour, the maximum effect is achieved after 2-4 hours (24%), and the pressure returns to the initial level after five days (Table 3).

An experiment on mini-pigs is performed to determine apresin in blood. The skin of the abdominal part of the body of a laboratory pig is wiped with a cotton-wool plug, wetted with water, and a diffusion matrix is applied. It was found that a matrix prepared in accordance with the invention now claimed (Example 4) immediately adheres, while a matrix prepared in accordance with the prototype was attached to the skin of the animal with a bandage. The rate of release of apresin into the blood of the animal is determined by gas chromatographic analysis of the content of hydrazinophthalazine base in blood plasma samples. For

this purpose, 5-ml blood samples are taken at predetermined intervals of time from the caudal vein of the animal. A matrix according to the prototype is attached to a pig weighing 23 kg; the matrix area is 50 cm² (2.2 cm²/kg). A matrix according to the invention is attached to a pig weighing 34 kg; the matrix area is 77 cm² (2.2 cm²/kg). The results of the determinations are presented in Table 4. It must be noted that the content of apressin in the blood of the animal with the diffusion matrix prepared according to the prototype varies significantly, since, due to this matrix lacking adhesive properties, its contact with the skin varies over time as a result of movements of the animal.

It is clear from the data presented in Table 4 that the apressin content of the blood is elevated during the first hour after application of the matrix to the skin (loading dose), after which it falls, reaching a steady-state level and remaining constant over the subsequent several days. The daily therapeutic dose of apressin is 0.3 g. Based on the results of Table 4, a diffusion matrix prepared according to the prototype allows about 0.175 mg of apressin to be introduced into the body from 1 cm² of area. Thus, a matrix with an area of about 1700 cm² would need to be attached to the skin in order to deliver a therapeutic dose. The diffusion matrix prepared according to the invention has a release rate which allows about 1.77 mg of apressin to be delivered into the body over 24 hours from 1 cm² of area, and a matrix with an area of about 170 cm² is required to deliver a therapeutic dose. This makes the practical use of this matrix very much more convenient.

Claim:

A COMPOSITION OF A POLYMERIC DIFFUSION MATRIX FOR TRANSDERMAL ADMINISTRATION OF THERAPEUTIC SUBSTANCES, which includes polyvinylpyrrolidone binder, a plasticizer and a therapeutic substance, wherein, with

the object of ensuring constancy of and increase in the rate of delivery of the therapeutic substance through the skin, and increase in the effective period and coefficient of utilization of the therapeutic substance, it includes polyvinylpyrrolidone with a mol. wt. of 500 1500 thousand, and polyethyleneglycol with a mol. wt. of 300 600 as the plasticizer, with the following ratio of components, by wt.

Polyvinylpyrrolidone	53 64
Polyethyleneglycol	24 35
Therapeutic substance	1 23

Table 1

Composition of matrix and properties	Examples											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Polyvinylalcohol, mol. wt. 80-120 thou., wt. %	-	-	-	-	-	-	-	36	-	-	10	11
Polyvinylpyrrolidone, mol. wt. 500-1500 thou., wt. %	58	53	64	57	60	-	59	30	60	39	-	-
Polyvinylpyrrolidone, mol. wt. 40-60 thou., wt. %	-	-	-	-	-	58	-	-	-	-	7	6
Glycerin, wt. %	-	-	-	-	-	-	-	-	30	-	46	43
Polyethyleneglycol-400, wt. %	32	24	35	31	32	32	-	32	-	60	-	-
Polyethyleneglycol-1000, wt. %	-	-	-	-	-	-	32	-	-	-	-	-
Water, wt. %	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	35	35
Therapeutic substances, (TS), wt. %:												
anaprillin	10	-	-	-	8	10	-	-	10	1	-	6
apressin	-	-	-	12	-	-	9	-	-	-	-	-
nitroglycerine	-	23	-	-	-	-	-	2	-	-	2	-
nitrosorbide	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TS delivery rate from matrix, $\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$	47	36	12	70	40	Matrix	Matrix	13-22	6	Matrix	20-35	6-12
Effective period, days	4	6	4	5	7			1	-		1	1
Coefficient of TS utilization, %	82	80	65	77	81	Liquid	Brittle	11	-	Liquid	10	12
Adhesion to skin, g/cm	76	65	72	51	81			0	17		0	0

Table 2

Parameters	Value at anaprilin concentration measurement times (hours)													
	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	6	12	24	48	72
Amount of anaprilin released from matrix through 1 cm ² of skin surface, $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (now claimed)	0	131	187	233	256	276	295	322	345	428	671	1163	2123	3083
Rate $\mu\text{g}/\text{hour}\cdot\text{cm}^2$	-	262	112	93	46	40	38	54	46	41	40	41	40	40
Amount of anaprilin released from matrix through 1 cm ² of skin surface, $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (prototype)	0	68	102	138	162	187	211	224	236	290	379	500	500	-
Rate $\mu\text{g}/\text{hour}\cdot\text{cm}^2$	-	136	68	72	48	50	48	26	24	27	15	10	0	-

Table 3

Animal No.	Base value. mm Hg	SAP at measurement times (min.)										
		15	30	45	60	120	180	240	300	360	720	1440
1	110	-	-	-	100	90	80	85	-	90	90	85
2	100	-	-	-	100		80	80	-		80	85
3	115	-	-	-	110	80	80	80	-	80	80	85
4	110	-	-	-	80	80	80	80	-	75	80	75
5	100	-	-	-	90	90		85	80	80	75	80
6	105	-	-	-	90	90	90	90		80	80	75
7	100	-	-	-	90	90	90	90	80	80	85	80
Mean SAP shifts, % of initial level		-	-	-	10.7	18.0	21.2	20.3		23.6	22.9	23.6
Injection												
8	100	80	85	90	105	100	-	-	-	-	-	-
9	110	80	90	80	80	110	-	-	-	-	-	-
10	110	80	75	95	95	115	-	-	-	-	-	-
11	110	75	70	90	70	110	-	-	-	-	-	-
12	110	75	75	90	105	105	-	-	-	-	-	-
Mean SAP shifts, % of initial level		27.8	26.9	17.6	15.7	0	-	-	-	-	-	-

Table 4

Parameters	Value of parameters at sampling time, hours									Mean steady-state rate	Deviation of steady-state rate, %
	0.5	0.6	1	2	3	6	12	24	48		
Content of apressin in blood ($\mu\text{g/ml}$) (now claimed)	20	10	3.5	3.9	3.8		4.0	3.9	4.1	-	-
Rate of apressin release from matrix, $\mu\text{g/hour}\cdot\text{cm}^2$	375	187	65.6	73.0	71.3		75.0	73.0	76.9	73.8 \pm 2.1	2.9
Content of apressin in blood ($\mu\text{g/ml}$) (prototype)	1.3	-	1.2	0.7	Trace	0.9	0.5	0.4	Trace	-	-
Rate of apressin release from matrix, $\mu\text{g/hour}\cdot\text{cm}^2$	22.8	-	21.0	12.3	0	15.8	8.8	7.0	0	7.3 \pm 6.4	87.7

Amount of anaprilin
released from matrix,
 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

